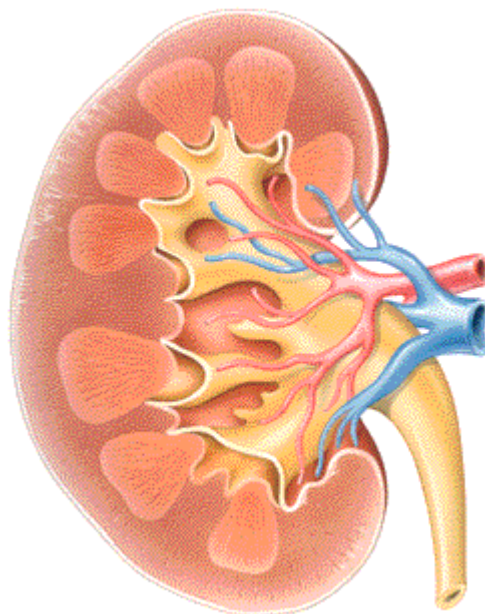


NJURFYSIOLOGI & VÄTSKEBALANS

**Tandläkarstudenter T3
2015**



Jenny Nyström, Professor
Institutionen för Neurovetenskap och Fysiologi
Besöksadress: Medicinaregatan 11, vån 2
Tel: 031-7863393
e-mail: jenny.nystrom@neuro.gu.se

Innehållsförteckning

Uppläggning av kursen	3
Introduktion	3
Kroppens vätskerum	4
Reglering av vätskebalans	4
<i>Osmos</i>	4
Mekanismer bakom transport	5
<i>Passiv transport</i>	5
<i>Aktiv transport</i>	5
Basfakta om njurarna	6
<i>Blodflöde</i>	6
<i>Njurens funktionella enhet, nefronet</i>	6
<i>Urinproduktionen</i>	7
Vad sker i glomeruli?	8
<i>GFR- Glomerulär filtrationshastighet</i>	9
<i>Autoreglering</i>	10
Vad sker i proximala tubuli?	10
Aquaporiner	11
Henles slynga	11
<i>Tjocka uppåstigande delen av Henles Loop, TAL</i>	12
<i>Motströmsutbyte</i>	12
<i>Motströmsmultiplikatorn</i>	12
<i>Vasa rectas roll i motströmsutbytet</i>	14
Distala tubuli och samlingsrören	14
<i>Final urin</i>	15
Reglering av urinutsöndring	15
<i>Myogen autoreglering</i>	15
<i>Glomerulo-tubulär balans</i>	15
<i>Den juxtaglomerulära apparaten</i>	15
<i>Renin-angiotensin-aldosteron systemet</i>	15
<i>Angiotensin II</i>	16
<i>Aldosteron</i>	16
<i>Antidiuretiskt hormon, ADH</i>	16
Kroppens elektrolyter	17
<i>Syrabas balansen</i>	17
<i>Kalium</i>	17
<i>Fosfat</i>	17
Njuren som endokrint organ	18
<i>Erytropoetin, EPO</i>	18
<i>Vitamin D₃</i>	18
<i>Parathyroidea hormon, PTH</i>	18
Urinvägarna & blåstömning	18
<i>Miktion</i>	18
Kronisk njursvikt –exempel på njursjukdom	19

Uppläggning av kursen

Njurarna är spännande och intressanta organ vars huvuduppgift är att bevara kroppens interna miljö. Vi kommer att gå igenom hur njuren fungerar både anatomiskt och fysiologiskt. Vi kommer också att gå igenom hur kroppsvattnet och lösta ämnen fördelar sig samt hur ämnen transporteras över membran i kroppen.

Vi som håller i njuravsnittet hoppas att ni kommer att trivas under de dagar vi ses. Om något är oklart under kursen så tveka inte att höra av er!

Detta kompendium och föreläsningarna ska ses som ett komplement till rekommenderad litteratur. Vad innebär detta? Jo, att avsnitten som handlar om njuren och urinvägarna samt kapitlet om vätskebalans och syra–bas balans ingår i denna del av kursen. Kompendiet och föreläsningarna tar upp delar som vi vill belysa lite extra.

Introduktion

Vad gör egentligen våra njurar? Jo, de är helt avgörande för att bevara *homeostas*, d.v.s. för att upprätthålla en konstant miljö kring kroppens alla celler. Den inre miljön är **extracellulärvätskan** som utgör miljön för alla kroppens celler. Den består av två delar: **interstitialvätskan** ute i vävnaderna och **plasman** i blodet.

För att klara sin uppgift så behöver njurarna:

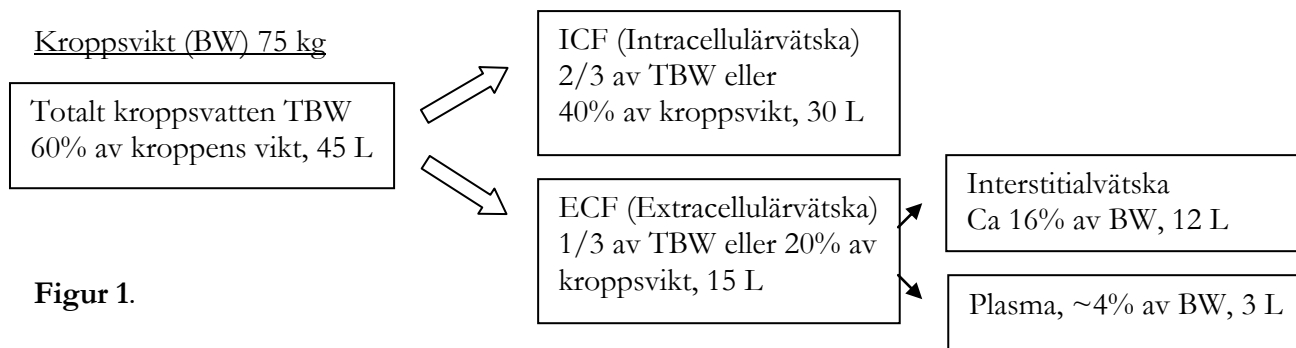
- a) hålla kroppsvattnet helt konstant
- b) hålla koncentrationerna av ALLA salter inom snäva intervall
- c) sköta syra-bas regleringen sett över längre sikt
- d) utsöndra gifter (och spara på "nyttigheter")
- e) ha en endokrin produktion och
- f) medverka till normal benbildning.

Njurarna filtrerar 180 liter per dygn varav merparten reabsorberas och cirka 1½ L utsöndras i form av färdig urin. För att illustrera njurarnas fysiologiska effekter så kan vi se vad som händer när njurfunktionen försämras. Vi kan alla donera en njure utan att vår hälsa riskeras, men hur mycket njurfunktion klarar vi oss med? Blir vi sjuka när vi har en tredjedel kvar? Nej, först när njurfunktionen sjunker under 20 % börjar vi få symtom i form av anemi, trötthet och koncentrationssvårigheter. När vi bara har 10 % av normal njurfunktion uppträder mängder med symtom: Klåda, aptitlöshet, illamående, kräkningar, muntorrhet, metallsmak i munnen, ökad törst, "myror i benen", ökad blödningsbenägenhet, ökad katabolism, minskad glukostolerans, minskat sexuellt intresse/förmåga, m.m.

När 95 % av njurfunktion har förlorats så klarar vi inte längre vår överlevnad utan aktiv uremivård, d.v.s. dialys eller njurtransplantation.

Kroppens vätskerum

Vattnet fördelas i olika rum som skiljer sig åt när det gäller fördelning av salter, proteiner mm. Mellan de olika vätskerummen finns cellmembran med olika egenskaper (en del är mer tät/läckande än andra).



Figur 1.

Figur 1 beskriver hur vattnet fördelas i en vuxen person med en vikt på 75 kg (BW). Notera att 2/3 av vattnet finns inuti cellerna där det är en helt annan fördelning av elektrolyter än extracellulärt.

Det viktigaste att minnas är att natriumhalten är hög utanför cellerna och låg inuti, för kalium är det tvärtom om och för kalcium gäller att den finns i en försvinnande låg koncentration inne i cellerna.

Reglering av vätskebalans

Det måste råda en balans mellan vårt intag av vätska och de vätskeförluster vi har. I annat fall skulle vår kropp svullna upp eller riskera att torka ut.

Intag:	Förluster:
Dryck, 1½ liter	Urin, 1.4 liter
Mat, 600 ml	Svett, 100 ml
Metabolism, 200 ml	Avföring, 100 ml
	Avdunstning via hud 350 ml,
	via andning 350ml
Totalt 2300 ml/d	Totalt 2300 ml/d

Tabell 1 Vätskebalansen hos en normal vuxen person utan feber.

Osmos

Osmolaritet: totala koncentrationen av alla partiklar i en lösning.

Om det finns en skillnad i saltkoncentration mellan t.ex. cellernas in och utsida om 10 mmol/liter så ger det upphov till ett osmotiskt tryck om cirka 200 mmHg (OBS!). Det beror på att cellmembranen har en låg genomsläpplighet för salter, d.v.s. de är nästan helt semipermeabla. Kapillärväggarna är å andra sidan mycket permeabla för små molekyler så de kan inte fungera som effektiva osmotiska barriärer. Samma skillnad i saltkoncentration ger därför bara upphov till 2% av den teoretiska effekten, d.v.s. 4 mmHg.

I njurarna ändras membranens egenskaper beroende på vilken effekt som önskas, hög eller låg permeabilitet för salt, för vatten, för urea, o.s.v.

Friska personer har en mycket bra förmåga att reglera osmolariteten i kroppsvätskorna (ligger mellan 285-300 mOsm/L). En förhöjning av plasmans osmolaritet (mao ökad extracellulär osmolaritet) orsakar intracellulär uttorkning (vatten dras ut ur cellerna) i törstcentrum i hypothalamus och triggar därigenom:

- ✓ Törstmekanismen
- ✓ Utsöndring av ADH (antidiuretiskt hormon) som påverkar njuren att spara på vatten och därigenom skapa en koncentrerad urin.

Mekanismer bakom transport

Transportmekanismerna i epitelets cellmembraner är av samma typ som i andra celler:

- a) enkel diffusion
- b) diffusion genom kanaler
- c) faciliterad diffusion
- d) primär aktiv transport
- e) sekundär aktiv transport

Passiv transport

Enkel diffusion av molekylen **X** sker genom membranets fosfolipidskikt. Den drivs av *koncentrationsgradienten* för **X**. **X** måste vara en fettlöslig eller mycket liten molekyl (t.ex. urea).

Diffusion av den oorganiska jonen **X⁺** (ex. vis Na^+) sker genom **jonkanaler** i membranet. Den drivs av *koncentrationsgradienten* för **X⁺** eller (eftersom joner har en nettoladdning) av en *potentialskillnad* över membranet (d v s membranpotentialen). Jonkanalerna är membranproteiner. Även **vatten** kan diffundera genom speciella proteinkanaler, s k **akvaporiner**.

Faciliterad diffusion drivs av *koncentrationsgradienten* för **X**. **X** är en lågmolekylär vattenlöslig molekyl (ex vis aminosyror och glukos) som **hjälp**s över membranet av en **bärare**. Bäraren är ett membranprotein.

Aktiv transport

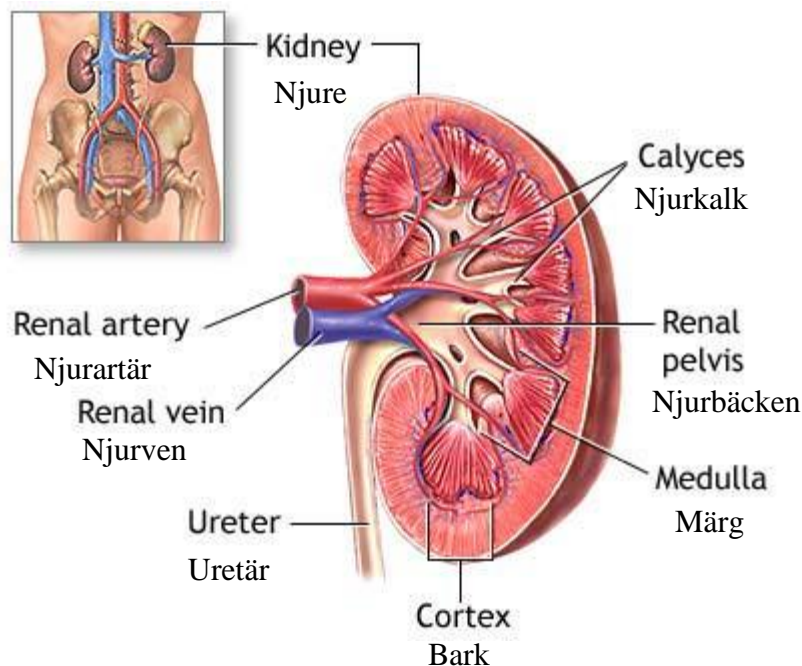
Primär aktiv transport av en oorganisk jon **X⁺**. Den sker också med hjälp av en **bärare**. Den sker mot en koncentrationsgradient för **X⁺** och *kräver därför energi*. Energin förbrukas av bäraren i form av *ATP*. Det är bara oorganiska joner som transporteras på detta sätt. Bäraren transporterar i en del fall två joner samtidigt, jämför Na/K pumpen.

Sekundär aktiv transport. Även här sker transporten mot en koncentrationsgradient för **X** och *energi måste tillföras*. Transporten sker med en **bärare**. *Natriumgradienten över membranet fungerar som energikälla* och bäraren transporterar natriumjoner nedför natriums koncentrationsgradient samtidigt som **X** transporteras mot sin. Natriumdifusionen driver bäraren på samma sätt som vattnet driver ett kvarnhjul. Observera att natriumgradienten upprätthålls genom primär aktiv transport av Na/K-pumpen. ATP förbrukas därför även här, men indirekt.

Den transport genom cellerna i ett epitel (d v s över cellmembranerna) som beskrivits ovan kallas **transcellulär** transport. I många epitel sker det också en **paracellulär** transport mellan epitelcellerna, d v s genom "tight junctions". För illustration se Figur 9.

Basfakta om njurarna

Vi har två njurar som vardera väger cirka 150 g och är 12 cm långa. Vid genomsnitt av en njure syns tydligt två olika skikt: en mer ytligt bark (cortex) som innehåller mängder av kärlnystan, glomeruli (0,2 mm diameter) och den djupare liggande mörgen (medulla) som har en hög salthalt. I mörgen kan man också urskilja pyramider med basen mot barken och spetsen mot njurbäckenet, bildande papiller. Den färdiga urinen förs från njurbäckenet, via uretärerna (urinledare) till urinblåsan och sedan ut genom urinröret.



Figur 2.

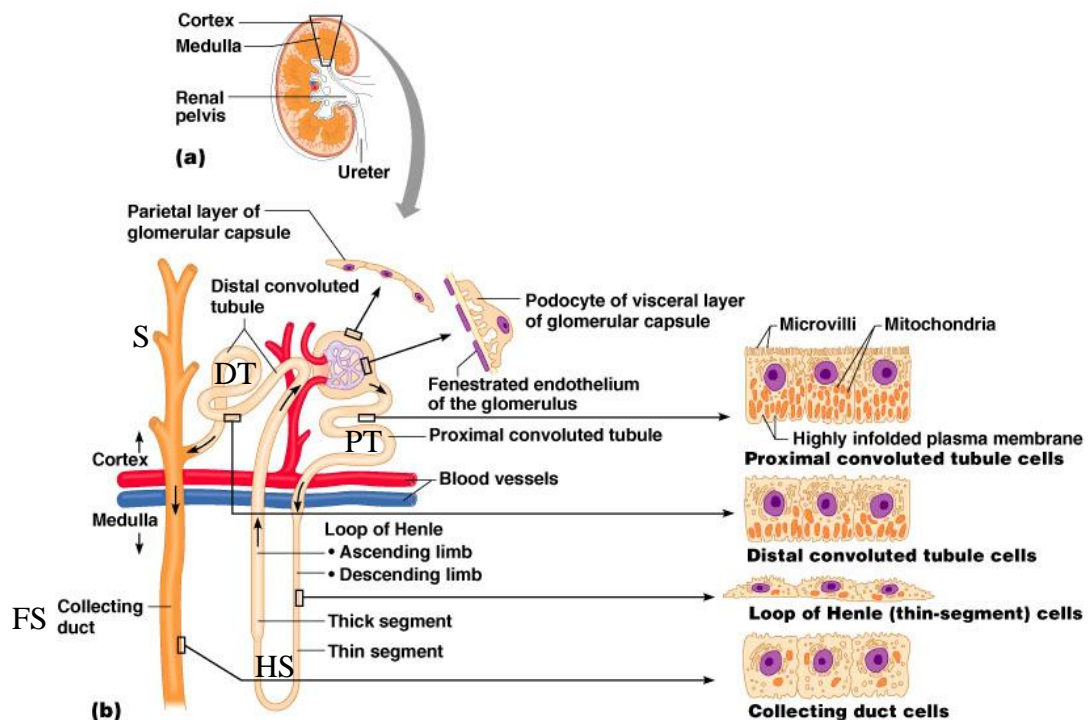
Blodflöde

De båda njurarna får normalt 1.2 liter blod per minut, vilket motsvarar 20-25% av hjärtminutvolymen. Barken får 90% av blodflödet, 9-10% går till yttre mörgen och endast 1-2% går till papillerna. Blodet går via njurartärerna (a. renalis) till hilusområdet där segmentella grenar bildas. Kärlen förgrenas vidare till interlobar artärer som går mellan pyramiderna mot barken. Från dessa artärer avgår i 90 graders vinkel afferenta arterioler. Varje afferent arteriöl ger upphov till ett nystan av glomerulära kapillärer som dräneras av en efferent arteriöl och ett andra kapillärnätverk i form av peritubulära kapillärer. Peritubulära kapillärer har ett lågt tryck och är anpassade för absorption. I anslutning till mörgen övergår de efferenta arteriölerna i ett vasa recta system som försörjer njurens mörge, och kärlen liknar långa svansar. Venerna har samma sträckning och namn som artärerna.

Njurens funktionella enhet, nefronet

Njuren består av en miljon funktionella enheter som benämns nefron. Cirka 30% av dem ligger ytligt, 10% ligger i anslutning till mörgen och resten i övriga barken. Blodet leds in i kärlnystanet, även kallat glomerulus och filtreras. Det enskilda nefronet börjar med *Bowmans kapsel* som fylls av primärurin från glomeruli. Nästa avsnitt är *proximala tubuli* (PT) som är mycket långt, 15 mm vilket betyder 15 km per njure. Därefter kommer *Henles slynga* (HS) som har ungefär samma längd och ett kortare avsnitt som benämns *distala tubuli* (DT, 3-4 mm). Distala tubuli tar kontakt med

glomeruli och skapar en *juxtaglomerulär apparat* som är en viktig kontrollstation för att kunna reglera urinproduktionen, se figur 16. I *samlingsrören (S)* förs så urinen från 5-10 nefron samman, ytterligare sammankoppling sker och de *finala samlingsrören (FS)* skapas av cirka 3 000 nefron.



Figur 3. Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

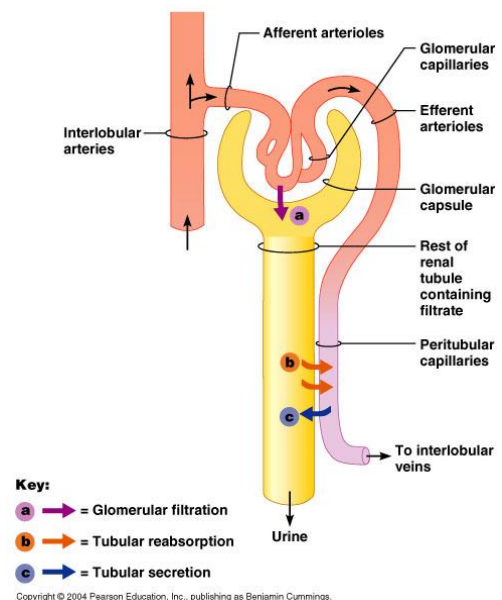
Urinproduktionen

I våra njurar bildas dagligen 180 liter primärurin genom filtration i glomeruli. Merparten reabsorberas i proximala tubuli (2/3) och den resterande tredjedelen i övriga nefronet så att det normalt återstår 1-2 liter färdig urin. Tre grundprocesser ligger till grund för urinproduktion:

- ✓ **Filtration**
- ✓ **Reabsorption**
- ✓ **Sekretion**

$$\text{Exkretion} = \text{Filtration} + \text{Sekretion} - \text{Reabsorption}$$

Figur 4.



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Filtration sker i kärlnystanen (glomeruli). Blodet leds in i dessa kapillärbäddar och blodplasma filtreras över den glomerulära barriären (se nedan) till Bowmans kapsel.

Vätskeflödet drivs av blodtrycket. **Reabsorption** sker i olika delar av tubuli för att kroppen behöver få tillbaka mycket utav det salt och vatten och nyttigheter som glukos och aminosyror som har filtrerats ut. **Sekretion** sker också i tubuli och i det här fallet utsöndras ämnen som kroppen vill bli av med aktivt.

Vad sker i glomeruli?

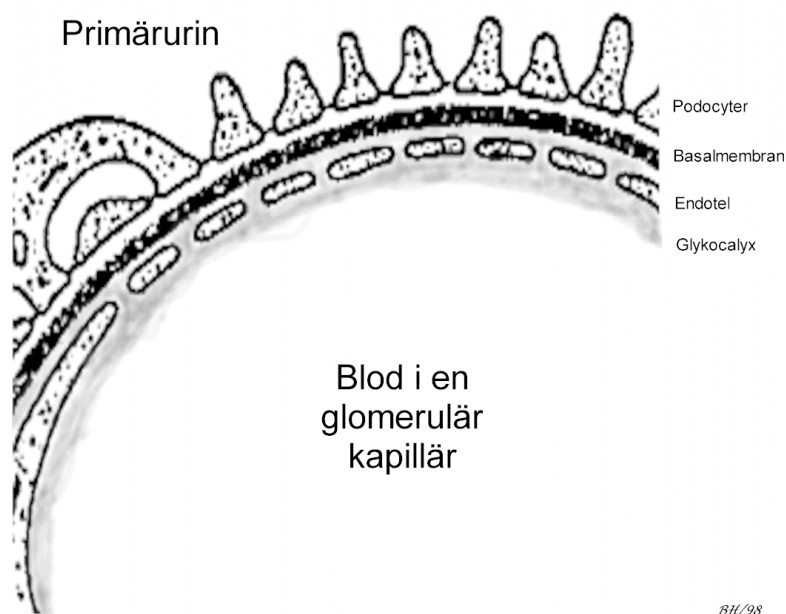
De glomerulära kapillärerna är oerhört permeabla för vatten och där i lösta ämnen men större äggviteämnen som albumin passerar praktiskt taget inte alls. Utan denna höga permselektivitet kan inte livet upprätthållas. Om glomeruli skulle likna andra kapillärer så skulle äggviteförlusterna uppgå till ett halvt kilo per dygn!

Tabell 2 bredvid visar hur stora mängder som filtreras varje dygn. Det är inte så konstigt att njurarna är fyllda med kontrollsystem och att så mycket måste reabsorberas.

Vi vet inte i detalj vad glomerulis höga permselektivitet beror på, men det finns betydligt fler och något mindre porer än i andra kapillärer. Det hydrostatiska kapillärtrycket är också betydligt högre än i någon annan kapillärbädd, d.v.s. 55 mmHg mot 25-30 mmHg i liggande för övriga bäddar. Den glomerulära barriären har en fascinerande uppbyggnad, se figur 5, och defekter ger upphov till proteinuri (äggvita i urinen). Barriären har fyra viktiga komponenter: **Podocyter** som är specialutvecklade epitelceller som ingår i Bowmans kapsel, ett tjockt **basalmembran** med komplex uppbyggnad, **endotelceller** i kapillärväggarna och det **glykocalyx** som bildas av endotelet.

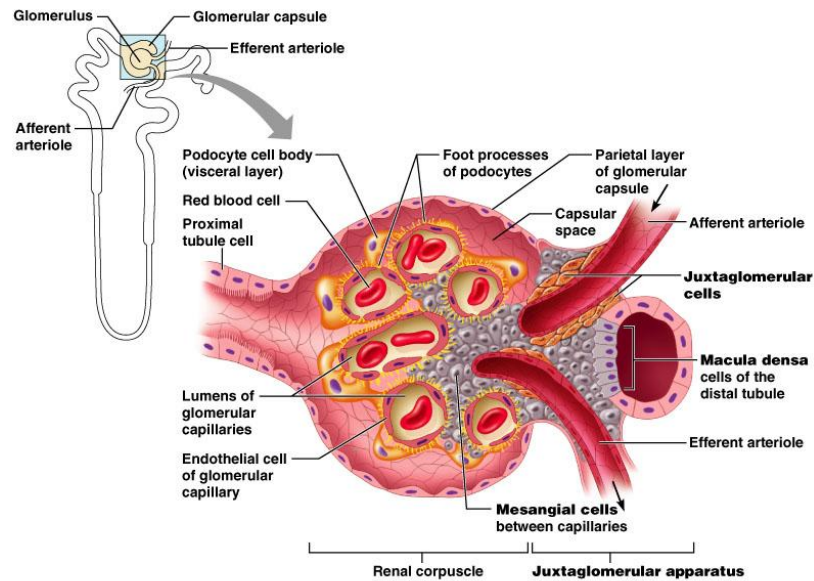
Ämne:	Filtrerad mängd:
Vatten	180 liter
Na	575 g
Cl	692 g
HCO ₃	275 g
K	28 g
Glukos	180 g
Urea	56 g
Albumin	10 g

Tabell 2 Filtrerad mängd i glomeruli per dygn.



Figur 5.

Ämnen passerar beroende på storlek, form och elektrisk laddning. Den glomerulära barriären utgörs troligen primärt av endotelcellernas glykocalyx som fungerar som jonbytande gel. Denna "gel" har rikligt med negativa fixa laddningar, vilket leder till att den repellerar negativt laddade äggviteämnen som albumin. Distalt om glykocalyx ligger den sekundära barriären som huvudsakligen är storleksselektiv. Alla ämnen passerar i stort sett fritt upp till riktigt stora proteiner. Storleksbarriären utgörs troligen främst av podocyterna och möjligen av basalmembranen också.



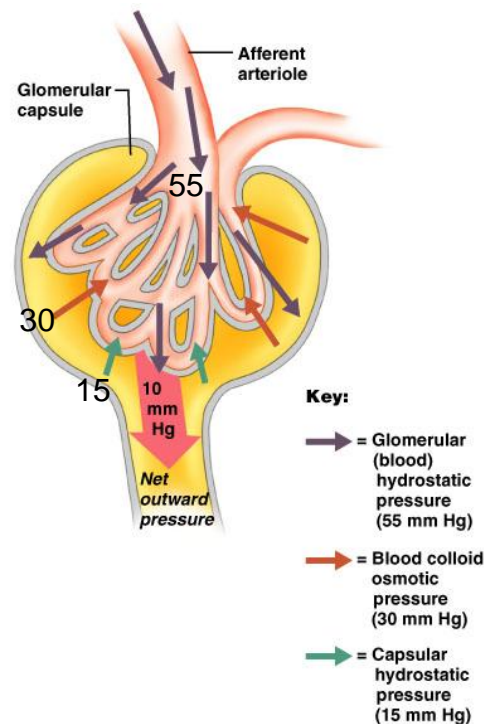
Figur 6. Genomsnitt av en glomerulus. Blodkropparna i figuren befinner sig inuti kapillärerna, medan blodplasman filtreras över barriären till Bowmans kapsel för transport in i proximala tubuli.

GFR- Glomerulär filtrationshastighet

GFR är den volym per tidsenhet som filtreras av alla fungerande glomeruli i njuren. Ca 180 liter/dygn filtreras i njuren men endast ca 1,5 liter färdig urin lämnar kroppen. GFR mäts oftast i enheten ml/min. Normalt GFR är ca 125 ml/min och är det viktigaste måttet på njurfunktion.

GFR bestäms av flera olika parametrar:

- Total yta tillgänglig för filtration
- Permeabilitet hos den glomerulära barriären
- Totala filtrationstrycket (ca 10 mmHg, se fig 7)

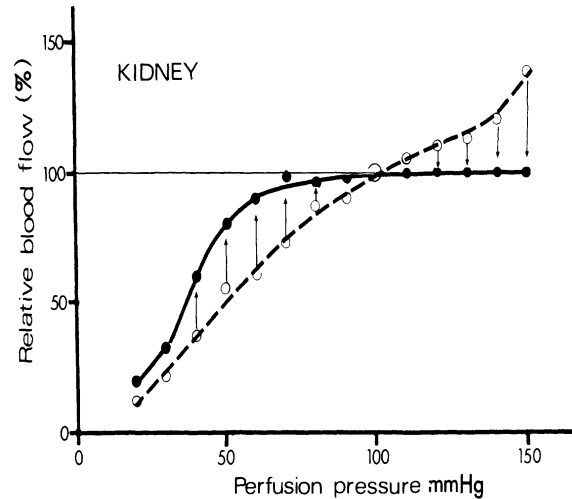


Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figur 7.

Autoreglering

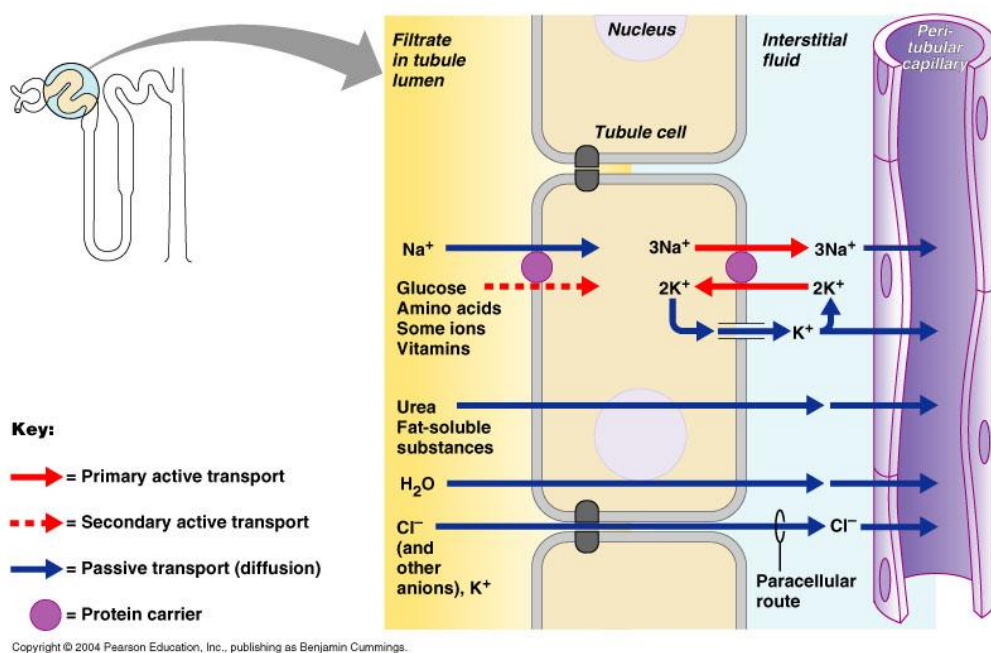
Såväl GFR som blodflöde hålls relativt konstant även om blodtrycket skulle variera inom ett stort intervall. Fenomenet illustreras i bilden (fig. 8) och kallas autoreglering. Autoregleringen skapas främst på av kontraktionen i blodkärlens glatta muskulatur och beror på tensionen, d.v.s. trycket i kärlen, myogen aktivitet. Dessutom finns andra reglersystem, t.ex. i den juxtaglomerulära apparaten. Om glatt muskelfunktionen slås ut med läkemedel så försämras förmågan till autoreglering betydligt.



Figur 8 Autoreglering av renalt blodflöde och glomerulär filtration. Den streckade kurvan visar vad som först händer när trycket höjs eller sänks och den heldragna linjen vad sker som en följd av autoreglering.

Vad sker i proximala tubuli?

I proximala tubuli reabsorberas 2/3 av GFR. Det sker genom att cellerna i proximala tubuli är mycket permeabla för vatten. Cellerna innehåller rikligt med Na/K-ATPas men enbart på den yta som vetter mot blodkärlen, inget mot tubuluslumen. Cytoplasma har en negativ potential om cirka -70 mV och dessutom mycket låg natriumkoncentration. Na^+ diffunderar därför in i cellerna med en rasande fart om membranerna bara tillåter passage och kastas ut ur cellerna på blodsidan. Detta används i njurarna hos diverse *carriers* där ämnen som glukos, aminosyror, albumin, fruktos, urea, m.m. kan drivas mot en koncentrationsgradient. Energin som driver transport kommer i dessa fall av att ämnen *cotransporteras* med natrium. Vatten följer med p.g.a. den osmotiska gradienten som uppstår. Salt och vatten passerar därefter in i de peritubulära kapillärerna då de har ett högt kolloidosmotiskt och ett lågt hydrostatiskt tryck. **Tidigt i proximala tubuli reabsorberas nästan all bikarbonat, glukos, aminosyror, protein, och andra "nyttigheter".**

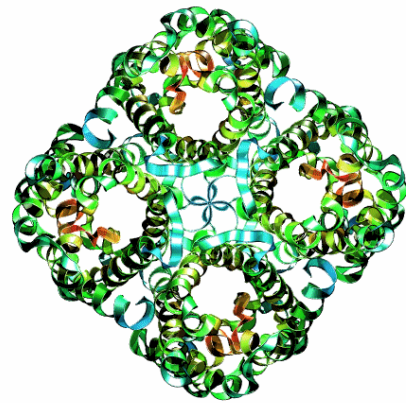


Figur 9 Reabsorption drivs av Na/K-ATPas som sitter basolateralt (vetter mot blodsidan).

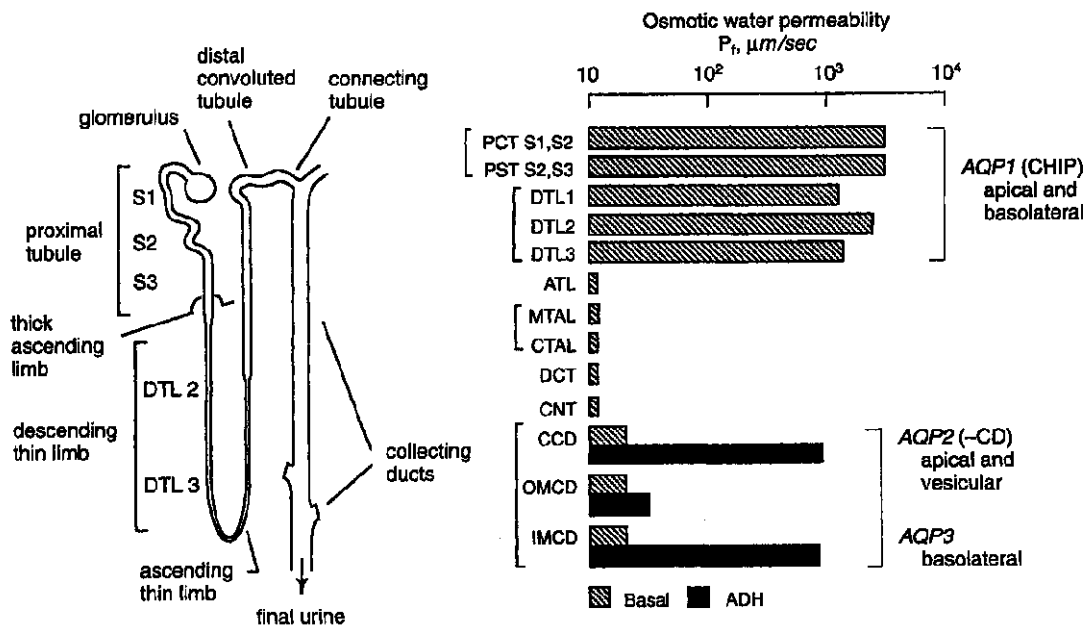
Aquaporiner

Det står nu klart att den osmotiska transporten av vattenmolekyler genom plasmamembranet i många celltyper sker genom att vattenmolekylerna diffunderar genom vattenkanaler, proteiner som bildar hydrofila porer i membranet (fig. 10).

Aquaporinerna påvisades av Peter Agre och medarbetare (Nobelpriset 2003). Bilden till höger visar hur en aquaporin ser ut. Anledningen till att proximala tubuli har så hög vattentransport är att cellerna är rikligt försedda med aquaporiner (fig. 11). Alternativt kan vattnet diffundera genom cellmembranets fosfolipidskikt. Vattenmolekylen är inte fettlös, men den är så liten att den ändå passerar membranet.



Figur 10. Aquaporinstruktur



Figur 11 Distribution av aquaporiner utefter nefronet. AQP1 finns normalt i stor frekvens i proximala tubuli och descenderande Henle. I samlingsrören finns främst de ADH-beroende AQP2 proteinerna.

Henles slynga

60 liter urin per dygn passerar ner genom Henles slynga ("loop of Henle") i njurmärgen som innehåller en hög salthalt. Osmolariteten kan stiga till 1400 mOsm (nästan fem gånger högre än fysiologisk osmolaritet, 290 mOsm). Det osmotiska tryck som blir följden av den höga salthalten driver ut hälften av vattnet ur den nedåttigande delen av Henle och in i blodkärllsystemet vasa recta. Därefter försvinner de aquaporiner som gjort det möjligt att föra ut vatten ur den nedåttigande delen av Henle. Den uppåttigande delen saknar praktiskt taget vattenpermeabilitet. I stället diffunderar och pumpas salt ut.

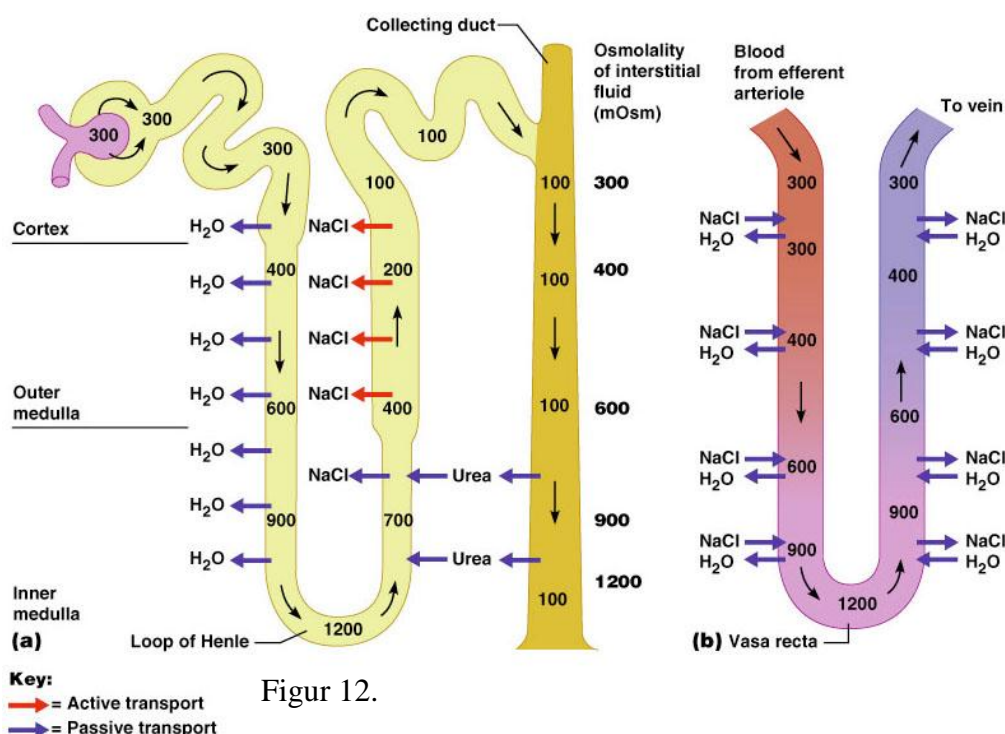
Tjocka uppåttstigande delen av Henles Loop, TAL

I yttre märken övergår slyngan till den tjocka delen av Henle (TAL) som har celler fullproppade med mitokondrier. Här transporteras effektivt salt från tubulis lumen ut till märkens interstitium och det är dessa celler som **skapar** märkens hyperosmolära (koncentrerade) miljö. Cellerna är inte permeabla för salter i TAL så här krävs ett transportprotein för att Na Cl och K skall kunna ta sig över cellmembranet. Transporten drivs av Na/K-ATPas som sitter basalt. Varje cell pumpar så effektivt att den upprätthåller en osmotisk gradient om 200 mOsm mellan lumen och vävnad (= 4 000 mmHg !!).

När urinen lämnar TAL är den **alltid hypoosmolär** (100 mOsm, se figur 12).

Motströmsutbyte

Njuren håller kroppsvätskornas osmolaritet runt 300 mOsm, vilket är möjligt genom motströmsutbyte i njuren. I bilden nedan beskrivs motströmsutbytet samt den osmolära gradienten som bildas i interstitiet i njuren.



Figur 12.

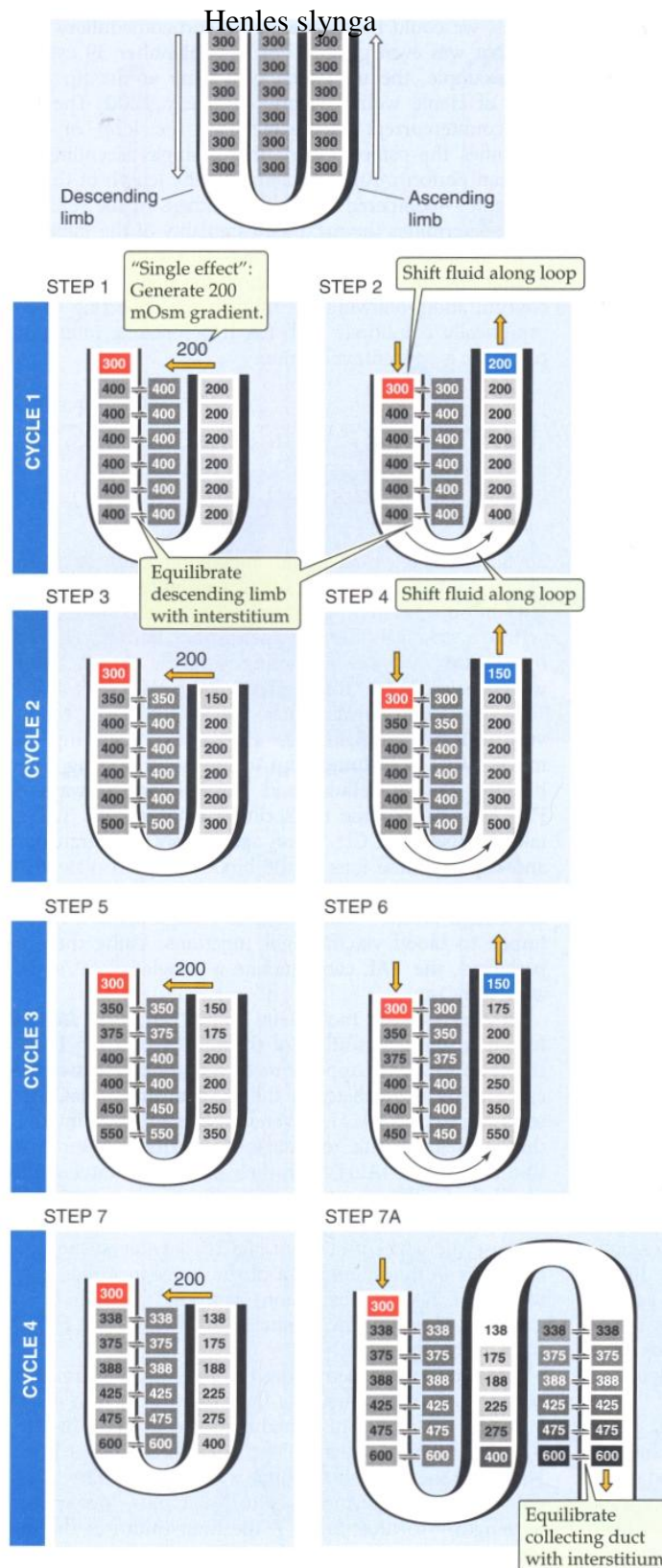
Motströmsmultiplikatorn

Först några definitioner: en **isoosmotisk urin** har samma osmolaritet som extracellulärvätskan, en **hyperosmotisk** högre och en **hypoosmotisk** lägre.

Henles slynga fungerar som en aktiv motströmsmultiplikator.

Motströmsmultiplikatorn producerar en stor vertikal osmotisk gradient med hög osmolaritet längst ner i märken. Se figurerna 12 och 13. Denna gradient är mycket större än den horisontella gradient som jonpumparna producerar över den uppåtgående skänkels epitel. Orsaken till detta är att motströmsflödet i slyngan åstadkommer en förstärkningseffekt. Denna effekt grundar sig på att osmolariteten på alla nivåer i märken överförs från den uppåtgående till den nedåtgående skänkeln. Detta gör att osmolariteten ackumuleras längst ner i märken (i slyngan och i interstitiet utanför den). Osmolariteten förs ut ur den uppåtgående skänkeln genom aktiv transport av Na⁺ varvid Cl⁻ följer efter. Osmolariteten förs in i den nedåtgående skänkeln genom att vatten diffunderar ut ur

denna (på grund av att saltet ansamlas i interstitiet). Eftersom de osmotiskt aktiva partiklarna Na^+ och Cl^- ansamlas i mörgen, kommer den vätska som lämnar slyngan ha lägre osmolaritet än den vätska som går in i slyngan. En längre slynga borde ge en större vertikal gradient, eftersom den horisontella transporten kan ske på fler nivåer. Så är också fallet: ökenmöss har längre slynga och större vertikal gradient än lika stora vanliga möss.



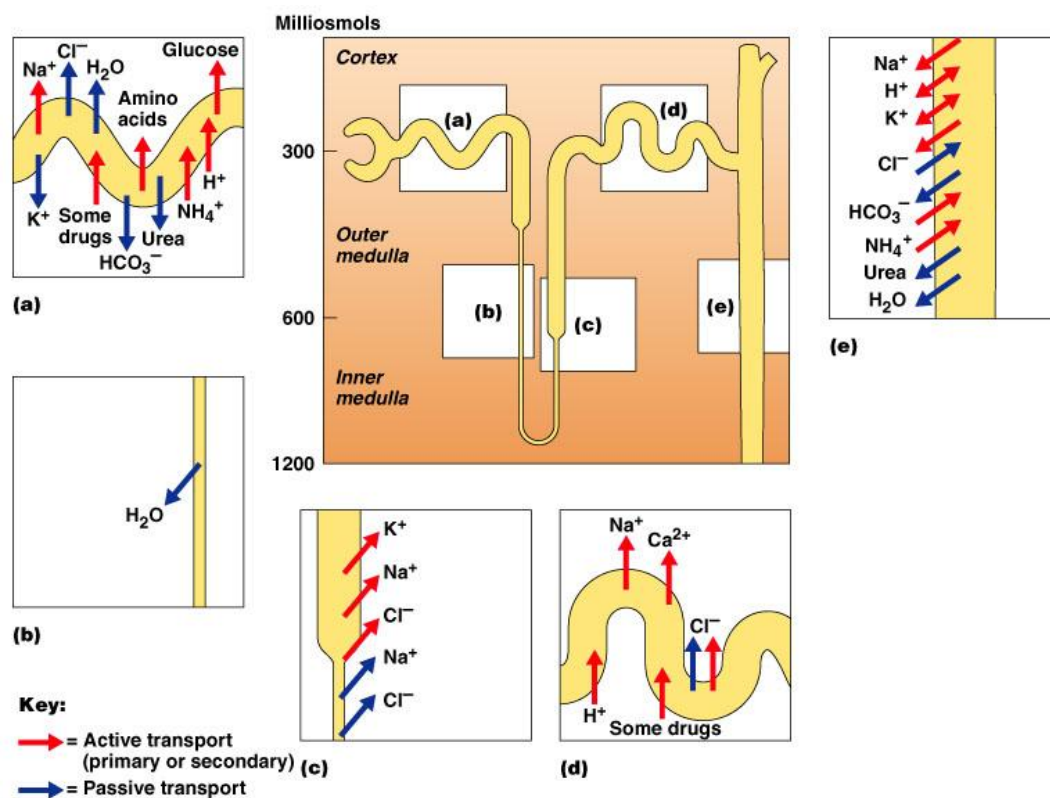
Figur 13.

Vasa rectas roll i motströmsutbytet

Dessa blodkärl är mycket permeabla för vatten och lösta partiklar som salt och har ovanligt lågt kapillärtryck, d.v.s. blodet flyter långsamt. Vasa recta följer de långa nefronen nere i märgen och har en liknande form som Henles slynga. Både den nedåtgående och uppåtgående skänkeln av blodkärlet kommer in och lämnar i samma område. Vasa rectas anatomi och egenskaper hjälper till att bibehålla den osmotiska gradienten. När isoosmotiskt blod kommer in i märgens hypertona miljö så diffunderar salt och urea in i vasa rectas nedåtgående del. Vatten lämnar kärlen som nu också blivit hypertona. När blodet sedan når den uppåtgående delen så lämnar istället salt och urea blodkärlen och diffunderar ut i interstitiet, medan vatten diffunderar in i blodkärlen. Om man ser detta som en helhet så utbyter nedåt och uppåtgående kärl molekyler och vatten via märgens interstitium utan att man förlorar de salter och andra ämnen som skapar märgens hypertona miljö.

Distala tubuli och samlingsrören

I denna del av nefronet regleras den finala sammansättningen av urinen vad avser volym, osmolaritet, surhetsgrad och elektrolytsammansättning. I distala tubuli diffunderar Na^+ in i s.k. **principceller** och dessa celler utsöndrar också kalium. **Interkalerade celler** utsöndrar protoner (H^+) via ett lumbinalt H^+ -ATPas. I märgen vid de finala samlingsrören finns en gradient av osmolaritet upp mot 1200-1500 mOsm. Ju större gradient desto mer koncentrerad urin kan utsöndras.



Figur 14. Sammanfattning av transportprocesser utmed nefronet. A. Proximala tubuli, B. Nedåtgående delen av Henles slynga, C. Uppåtgående delen av Henle, D. Distala tubuli och E. Samlingsrör.

Final urin

Urinvolymen är normalt 1½-2 liter per dygn men kan variera mellan ½ till 20 liter! Osmolariteten kan regleras mellan 60 - 1400 mOsm och pH mellan 4.5 - 8.2 (oftast kring 6). Vad som utsöndras i urinen beror till stor del på kosten, men hälften utgörs normalt av urea (15-30 g/dygn) och resten diverse saltföreningar. Normalt finns endast spårmängder av protein och glukos. Det finns dessutom ett litet antal celler urinen men normalt inga bakterier.

Reglering av urinutsöndring

Naturligtvis är det av yttersta vikt för vår överlevnad att utsöndringen av urin är väl reglerad. Det finns flera olika regelsystem som medverkar för att ge en optimal kontroll.

Myogen autoreglering

En viktig mekanism beskrevs tidigare nämligen myogen autoreglering. Njurarna är dessutom innerverade av *sympatiska nervfibrer* och vid aktivering (t.ex. vid svår stress, "flykt") så minskar blodflödet, men den glomerulära filtrationen, GFR påverkas i obetydlig grad.

Glomerulo-tubulär balans

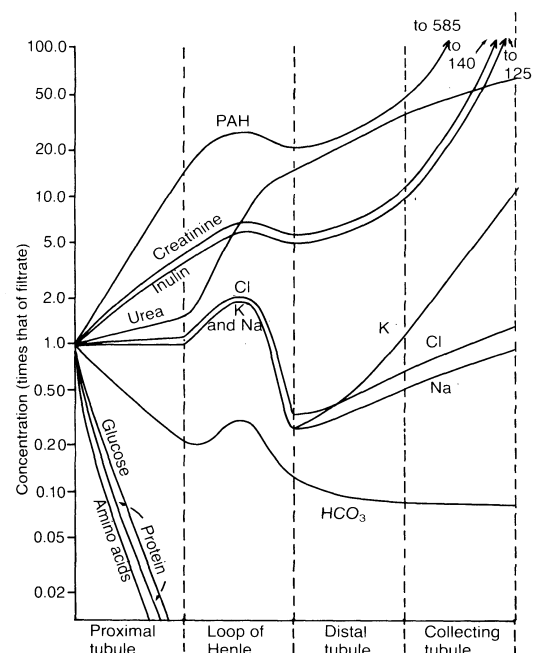
En intressant kontrollmekanism är inbyggd i njurens blodkärslsystem, med de dubbla kapillärbäddarna. Om GFR av någon anledning skulle öka så koncentreras blodets plasmaproteiner och de peritubulära kapillärerna får då ett förhöjt kolloidosmotiskt tryck. Ökat GFR ger därför automatiskt upphov till en ökad reabsorption, men det blir ingen 100%-ig kompensation.

Den juxtaglomerulära apparaten

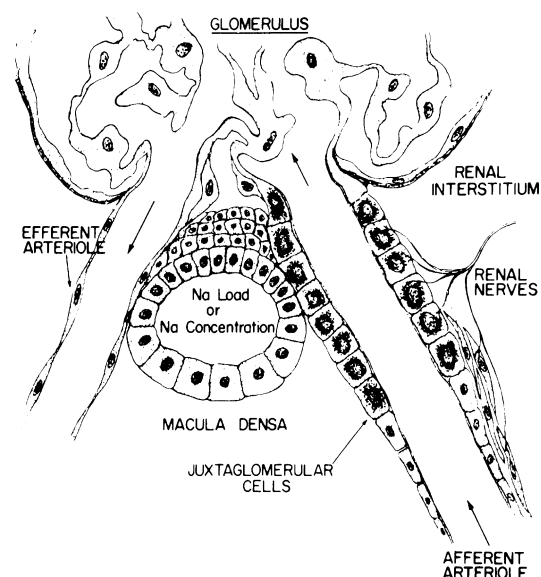
visas på bilden till höger (fig 16). Distala tubulus tar kontakt med sin glomerulus och skapar en speciell kontrollstation. Notera att tubuluscellerna har förändrats till speciella macula densa celler som fungerar som NaCl sensorer. Den afferenta arteriolens glatta muskelceller innehåller här rikligt med korn, granulae, som i sin tur innehåller ett hormon, renin. Dessa juxtaglomerulära celler är också rikligt innerverade av sympatiska nervtrådar. Även den efferenta arteriolen ligger dikt an mot macula densa celler. Denna kontrollfunktion kallas för **tubuloglomerulär feedback, TGF**.

Renin-angiotensin-aldosteron systemet

Den juxtaglomerulära apparaten ger upphov till en ökad reninfrisättning om trycket i den



Figur 15. Koncentration av olika ämnen utefter nefronet



Figur 16 Den juxtaglomerulära apparaten.

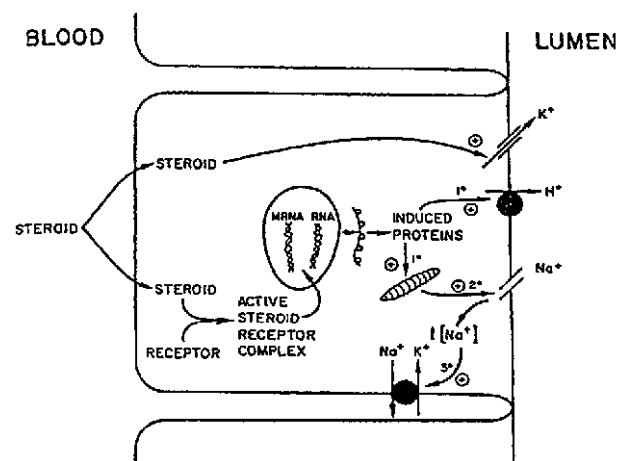
afferenta arteriolen minskar, om mängden av NaCl minskar i macula densa eller om aktiviteten ökar i de sympatiska nervfibrerna. Mindre renin frisättes av det omvända men dessutom minskar reninfrisättningen till följd av ökad halt av angiotensin II eller förmaksnatriuretisk peptid (ANP). Förutom renin frisätts även NO och prostacyklin som ger lokal vasodilatation av den afferenta arteriolen. I blodet finns angiotensinogen som spjälkas av renin till angiotensin I som är relativt inaktiv. På endotelcellerna finns rikligt med ett annat enzym "angiotensin converting enzyme", ACE, som bildar angiotensin II.

Angiotensin II

Angiotensin II har många effekter, bl.a. törst, frisättning av aldosteron och vasokonstriktion. Normalt när renin finns i relativt låg koncentration så sker vasokonstriktionen främst på den efferenta arteriolen vilket ger ett ökat glomerulärt kapillärtryck. Den afferenta arteriolen blir dessutom lätt dilaterad (utvidgad) av NO och prostacyklin. Hög koncentration av renin (och angiotensin) ger sänkt glomerulärt kapillärtryck, sänkt GFR, samt en vasokonstriktion i övriga kärlbäddar. Det är dock främst genom de centrala effekterna på vasomotorcentra som blodtrycket höjs. Dessutom ökad angiotensin reabsorptionen av natrium i proximala tubuli. En viktig reglermekanism finns då angiotensin även frisätter prostacyklin och minskar reninfrisättningen (negativ feedback).

Aldosteron

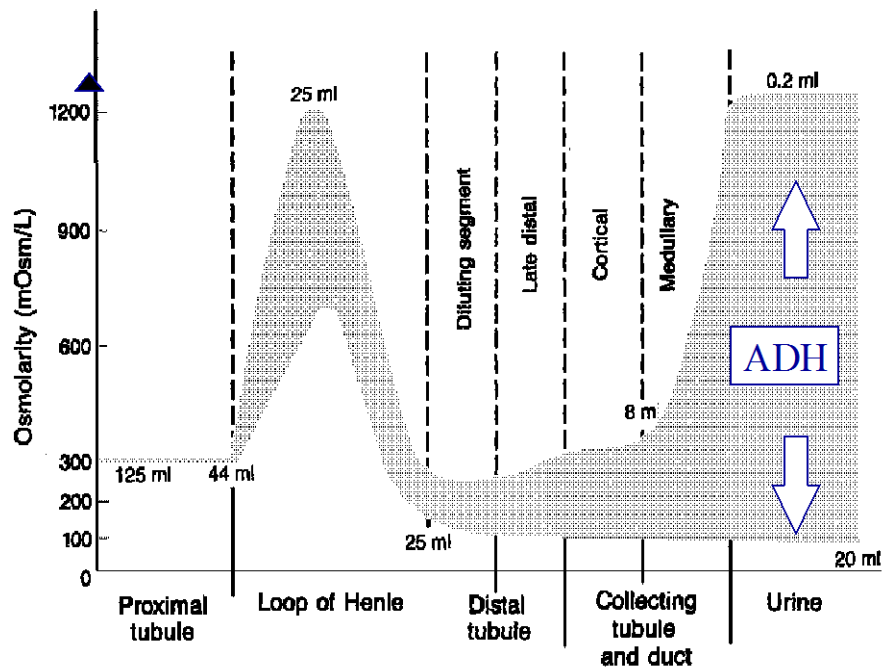
Angiotensin frisätter aldosteron från binjurarna. Hormonet påverkar i sin tur njurarna till att "spara på salt och slösa på kalium och syra". Aldosteron påverkar cellerna i samlingsrören omedelbart så att kalium lättare läcker ut i urinen. Därefter påverkar den cellernas proteinsyntes så att det bl.a. bildas fler natriumkanaler lumenalt, vilket gör lumen mer negativt (figur 17).



Figur 17 Aldosterons effekter på celler i samlingsrören.
1. En omedelbar ökning av K-permeabilitet. Via proteinsyntes
2. ökad aktivitet av protonpump 3. Ökad Na-permeabilitet och
4. ökad metabolism.

Antidiuretiskt hormon, ADH

Antidiuretiskt hormon, även kallat vasopressin, består av 9 aminosyror. Hormonet bildas i hypothalamus och transporteras till bakre hypofysloben där dess frisättning regleras av blodets osmolaritet, hjärtats volymreceptorer och baroreceptorer. ADH har en kort halveringstid (10-15 min) och metaboliseras i lever och njure. Det är effektivt endast från blodbanan. Utan ADH kan inte vatten lämna distala tubuli och samlingsrören vilket ger mycket stora urinvolymer (20 L/dygn, figur 18). **ADH är det absolut viktigaste reglersystemet när det gäller kroppens volym och osmolaritet.**



Figur 18 Förändring av urinvolymer och osmolaritet beroende på ADH-nivån.

Kroppens elektrolyter

Njurarna ansvarar för att kroppens elektrolyter hålls inom snäva koncentrationsintervall. Det gäller inte minst kroppens syra-bas-balans.

Syrabas balansen

Njurarna har en viktig roll i syrabas-balansen. Normalt bildas 15 - 20 mol syra per dag merparten i form av koldioxid som andas ut. Dagligen bildas dock cirka 1 mmol/kg (d.v.s. 70 mmol/d) icke-flyktiga syror som måste utsöndras i urinen. Blodets pH hålls helt konstant kring 7,4. Samtidigt måste bikarbonat som förloras i primärurin tas tillbaka då HCO_3^- är helt avgörande för blodets buffertkapacitet. Urinens viktigaste buffert är **ammoniak** som bildas i njurarna från glutamin. Näst viktigast är *fosfat* som normalt erhålls i överskott via vår diet och som kan buffra cirka 20 mmol per dygn.

Kalium

Totalt finns cirka 50 mmol/kg kalium i vår kropp, varav 98 % finns intracellulärt (konc. 140 mM). Det dagliga intaget av kalium är cirka 100 mmol och 92 % utsöndras via njurarna. Normalt är plasmakoncentrationen cirka 4 mM och potentialskillnaden -94 mV. Om plasmakoncentrationen sjunker med 2 mM så blir potentialen -112 mV, en ökning till 8 mM i plasma ger en potential om -75 mV. Naturligtvis ger därför varje förskjutning av plasmakoncentrationen för kalium upphov till **allvarliga störningar** i all retbar vävnad (muskler, hjärta, hjärna). Vanligaste dödsorsak är rytmrubbningar i hjärtat. På sjukhus är man alltid försiktig och ändrar kaliums koncentration långsamt.

Fosfat

Utsöndring av fosfat regleras i proximala tubuli genom att cellernas maximala förmåga att ta upp fosfat från urinen styrs. Parathyroideahormon, PTH, är ett exempel på ett hormon som minskar upptaget vilket leder till mer fosfat i urinen.

Njuren som endokrint organ

Njurarna har flera endokrint aktiva substanser som: erythropoetin (EPO), aktivt Vitamin D₃, renin - angiotensin - aldosteron, kinin, arachidonsyrederivat, endotelin, EDRF (NO), medullipin, m.m.

Erythropoetin, EPO

EPO är ett glykoprotein som till 90% bildas i njurarna. Utan EPO blir hemoglobinhalten i blod, Hb inte mer än 50-60 g/l (mot 140 g/l normalt). EPO bildas troligen i endotelceller i peritubulära kapillärer nära TAL (tjocka delen av Henle).

Vitamin D₃

Vitamin D omvandlas i levern till 25-OH-D och i friska njurar antingen med hjälp 1-hydroxylas till aktivt, eller till inaktivt vitamin D₃. Vitaminet är kraftigt proteinbundet i plasma och har följande effekter: Det stimulerar upptag av kalcium (och fosfat och Mg) från tarm. Det påverkar kollagensyntes och stimulerar osteocyter till ökat PTH-svar. En normal benmineralisering kräver D-vitamin, annars uppträder "engelska sjukan".

Parathyroidea hormon, PTH

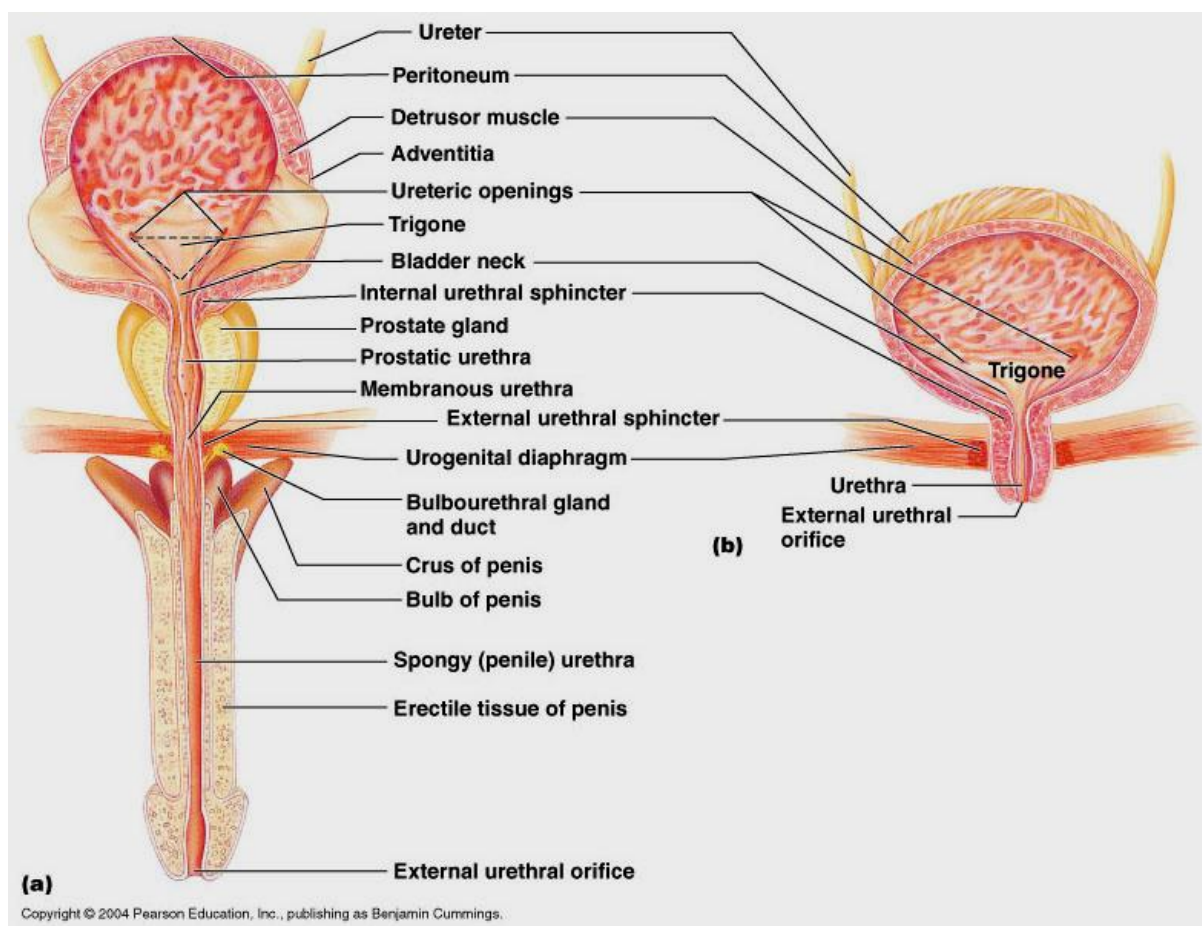
PTH bildas inte i njurarna men har viktiga njureffekter. PTH bildas i huvudcellerna i parathyroidea. Det frisättes av lågt S-[Ca] och stimulerar till ökning av [Ca] genom: ökad benresorption, samt njureffekter i form av: ökad vitamin D₃ produktion, ökad Ca- reabsorption, ökad utsöndring av fosfat.

Urinvägarna & blåstömning

Uretären (urinledaren) för urinen från njurbäckenet till urinblåsan med hjälp av kraftiga peristaltiska vågor som tydligt syns om denna del av kroppens friläggs, t.ex. vid en operation. Uretären är innerverad och stopp i form av njursten framkallar som alla vet våldsamma krampartade smärtor. Uretären går snett in i nedre bakre delen av urinblåsan och konstruktionen fungerar som en backventil.

Miktion

Urinblåsan är försedd med sträckreceptorer i väggen. Fyllnad av urinblåsan leder till en sensorisk signal via parasympatiska nervtrådar till ryggmärgen. En spinal reflexbåge för signalerna vidare ut via parasympatiska efferenta banor som omkopplas i blåsväggen och aktiverar detrusor muskulaturen. När väl kontraktionen har startat är den svår att stoppa, då den är självgenererande. Kontraktionen stimulerar sträckreceptorerna som aktiverar reflexbågen ytterligare, o.s.v. När blåstömningen (miktionen) är avslutad är blåsan nästan helt tömd. Den miktionsreflex som här beskrivits är ju helt automatisk och så är den också hos "blöjbarn" före 3 års ålder och efter vissa ryggmärgsskador. Normalt finns emellertid en stark hämning av reflexen på ryggmärgsnivå. Vår hjärna ger ständigt order om att "hålla tätt". När blåsan fyllts med 2½ dl räcker inte den vanliga hämningen till och vi blir då medvetna om behovet. Miktionsreflexen kan undertryckas, men nästa gång blir signalen starkare, och starkare. När urinblåsan innehåller mer än 4 dl urin finns det inget viktigare att tänka på än hur man ska få tag på en toalett. Vid prostataförstoring och vissa neurologiska och psykiatriska störningar kan urinblåsan rymma betydligt större volymer upp mot ett par liter, men då riskerar man njurskador.



Figur 19. Nedre urinvägarnas anatomi. A. Urinblåsa samt urinrör (man). B. Urinblåsa samt urinrör (kvinna).

Kronisk njursvikt –exempel på njursjukdom*

En lång rad sjukdomar kan leda till kronisk njurinsufficiens (utslagna njurar), de vanligaste är: kronisk glomerulonefrit (inflammation i njuren), diabetesnefropati (njurskador sekundärt till diabetes), polycystisk njursjukdom (ärfdig sjukdom där blåsor bildas i njuren), SLE (autoimmun inflammatorisk sjukdom som är systemisk och också drabbar njuren), m.m.

Symtom

Symtomen kommer gradvis ibland under flera år. Det finns inga specifika symtom. När GFR är mindre än 40% så börjar skelettet försvagas (osynligt). Därefter kommer diffusa symtom i form av trötthet, olustkänsla och kraftlöshet. När GFR är under 20% försämras aptiten, musklerna krymper, blodvärdet sjunker, törst och klåda tillstöter. Därefter tillstöter ännu fler ospecifika symtom från olika organ, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen beror inte som många tror på ansamling av gifter utan orsakas av njurarnas bristande förmåga att bibehålla den fysiologiska konstanta inre miljön kring kroppens celler.

Vad sker i kroppen när njurarna inte fungerar som de ska?

Jo, patienten svullnar (vätska ansamlas) då urinproduktionen är otillräcklig. Njurarna kan inte utsöndra tillräckligt med syror, patienten får en acidosis (surhetsgraden ökar), sjunkande bikarbonathalt i blodet. Stigande kaliumhalter i blod då kalium till största delen utsöndras via njurarna (s. 16), vilket är mycket allvarligt. Halten fosfat i blod tenderar att öka, sid. 17, och

kalcium att sjunka, vilket ökar frisättningen av PTH, se sidan 18. Vid njursvikt har antalet nefron minskat (många har helt enkelt slutat fungera) så belastningen på det enskilda nefronet av fosfat och ammoniak, m.m. ökar. Denna ökade fosfatbelastning hämmar det hydroxylas som gör vitamin D₃ aktivt, se sid. 18, vilket försämrar mineraliseringen av ben och minskar upptaget av kalcium. Dessutom minskar mängden av erytropoetin, se sid.18, vilket gör att blodvärdet sjunker, patienten får blodbrist.

Behandling

Patientens symtom försvinner ofta helt när doktorn skriver ut vätskedrivande mediciner (som tar bort svullnaden), bikarbonat (som normaliserar syrabasbalansen) och kalktabletter (som höjer kalcium och sänker fosfat). Vidare utförs sänkning av kaliumhalten i blod och blodtrycket med mediciner och kostråd. Numera ges också erytropoetin och aktivt vitamin D₃ vilket höjer blodvärdet och förbättrar kalcium-fosfat balansen ytterligare.

När funktionen försämras ytterligare måste patienten få aktiv uremivård i form av dialys eller njurtransplantation för att överleva. När GFR är kring 5% finns risk för inflammation i hjärtsäcken, nervpåverkan och risk för allvarlig störning av hjärnans funktion. I denna fas har patienten nästan alltid en triad av acidosis, hyperkalemi (högt kalium) och ödem (svullnad).

* Detta stycke är till för att i summerad form illustrera fakta från kompendiets olika delar.